

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

155

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Abdel-Reza KHAGHANI

Né le 17 Décembre 1928, à TÉHÉRAN (Iran)

présentée et soutenue publiquement le

LA MUCOVISCIDOSE
EXOCRINOPATHIE D'EXPRESSION
PANCREATIQUE ET BRONCHIQUE
CONTRIBUTION ANATOMOCLINIQUE
ET PATHOGENIQUE

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1961

2

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

, pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Abdel-Reza KHAGHANI

Né le 17 décembre 1928

à Téhéran (Iran)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA MUCOVISCIDOSE

EXOCRINOPATHIE D'EXPRESSION PANCREATIQUE

ET BRONCHIQUE

CONTRIBUTION ANATOMOCLINIQUE ET PATHOGENIQUE

-:-

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1961.

162



Digitized by the Internet Archive
in 2026 IV.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHEL (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORPIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel).....	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurg- (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière.....	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal N...
obstétricales	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	N...
Pathologie et therap.générales.....	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	BARGETON (D)
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J)
Thérapeutique.....	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr/ s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique.....	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie.....	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J)m.conf.
	(SCHAPIRA (G)m. conf.
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F) m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie.....	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
Maladies infectieuses	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophtalmologie	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
	(BRUMPT (LC) pr.s.ch.
Parasitologie	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.pers.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale	(LOEP ER (J)
	(MAURICE (J)

MM.

Pathologie expérimentale	(PLAS (F)	
	(RICHET (G)	
	(AUSSANNAIRE (M)	
	(BOUR (H)	
	(BOUVIER (J)	
	(BOUVRAIN (Y)	
	(BRICAIRE (H)	
	(BRISSAUD (H)	
	(BROCARD (H)	
	(BUGE (A)	
	(CASTAIGNE (P)m.conf.	
Pathologie médicale	(CATINAT (J)	
	(CONTAMIN (F)	
	(COURY (C)	
	(FREZAL (J)	
	(HOUSSET (E)	
	(LAROCHÉ (Cl)	
	(LESOBRE (R)	
	(MACREZ (C)	
	(NICK (J)	
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.	
	(ROYER (P)	
	(WOLFROMM (R)	
	(JOSEPH (R)	
	(MANDE (R)	
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)	
	(POLONOVSKI (C)	
	(ROSSIER (A)	
	(LEVY (Mlle J)pr.s.ch.	
Pharmacologie	(BOISSIER (J)	
	(LECHAT (P)	
	(PARROT (J) pr.s.ch.	
Physiologie	(DEJOURS (P)	
	(GOUGEROT (L) m.conf.	
Physique médicale	(KELLERSHON	
Pneumo-ptisiologie	KREIS (B)	
Psychiatrie	FICHOT (P)	
Psychiatrie infantile	g. DUCHE (D)	
Rhumatologie	DELBARRE (F)	
	(CERNEA (P)	
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.	
	(GRELLET (M)	
	(CHASSAGNE (P)	
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)	
Urologie	QUENU (L)	

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.....	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
Clinique	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirurg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale.....	(MERGER (R)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique (	OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	{ pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
Clinique	{ BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
médicale	{ CONTE (M)	trique et pué-	
	{ DOMART (A)	riculture.....	LAPLANE (R)
	{ MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	{ PERRAULT (M)	chiatrique.....	BARUK (H)
	{ RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	{ THIEFFRY (S)	logique.....	KUSS (R)
	{ TURIAE (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS
ÉTRANGÈRES

Bactériologie..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melle DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melle LAURENT (H),
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents,

En témoignage de mon
affection et de ma
gratitude.

A mes Beaux-Parents,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A ma Femme et à mon Fils,

Avec toute ma tendresse.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
de Rouen,
et en particulier à son Directeur,
le Professeur FLEURY,

Avec toute ma reconnaissance.

A Messieurs les Membres de
mon Jury de Thèse.

LA MUCOVISCIDOSE
EXOCRINOPATHIE D'EXPRESSION PANCREATIQUE
ET BRONCHIQUE
CONTRIBUTION ANATOMOCLINIQUE ET PATHOGENIQUE

- : -

- I -

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

..:..

Lorsque fut connue, sur le plan anatomopathologique, la fibrose kystique du pancréas, on lui attribua, sur le plan clinique, un syndrome de dénutrition, de troubles digestifs, mais aussi de manifestations respiratoires. Pourtant, l'origine commune de symptômes aussi divers n'a été vraiment mise en évidence que ces dernières années. Ainsi, la fibrose kystique du pancréas est devenue, plus généralement, la maladie fibrokystique, aux déterminations multiples, voire généralisées, entraînant ainsi un polymorphisme clinique qui en complique singulièrement l'étude, le diagnostic, le traitement. Pourtant, avec une meilleure connaissance du trouble primitif responsable de la fibrose kystique pancréatique, mais aussi de maintes autres expressions associées, ou dominant la scène, on a recherché - et trouvé - des techniques de diagnostic étiologique, biologique, qui permettent aujourd'hui d'affirmer le trouble exocrine, muqueux, qui est à la base même de cette affection polymorphe.

Il s'agit donc d'une entité clinique importante en pédiatrie, et qu'il est de première importance d'identifier précocement. On peut dire actuellement que c'est au cours des vingt dernières années que la maladie fibrokystique a émergé de la pathologie infantile, sous forme d'une affection maintenant bien connue,

grave, et nullement exceptionnelle. On est également arrivé tout récemment à penser que la fibrose kystique pourrait être à l'origine - méconnue - d'affections chroniques chez l'adulte, bronchite chronique, bronchiectasie, diabète, maladie ulcéreuse, fibrose hépatique, etc...

La maladie fibrokystique, quel que soit l'âge auquel elle se manifeste, doit être considérée comme une affection frappant certaines glandes exocrines, et altérant les sécrétions de ces organes. Si l'anomalie de la sécrétion atteint un certain degré de gravité, des phénomènes cliniques se produisent. Et comme tous les organes à sécrétion externe sont susceptibles d'être atteints, simultanément ou isolément, par le processus fibrokystique, on comprend que la maladie ne possède aucune unité anatomoclinique : non seulement l'importance de l'atteinte de chaque organe varie d'un cas à l'autre, mais encore l'organe atteint avec prédilection n'est pas toujours le même ; enfin, l'âge de début de la maladie connaît de grandes diversités, puisque la maladie fibrokystique peut aussi bien être congénitale, d'expression néonatale (iléus méconial) qu'apparaissant à l'âge adulte. La plupart des cas diagnostiqués actuellement concernent des enfants, mais ou bien la mort survient dans la première semaine, par iléus méconial, ou bien l'enfant survit, et SHWACHMAN cite des sujets actuellement âgés de 40 ans. Enfin, avec le test de la sueur, qui permet facilement et rapidement de déceler le trouble de la sécrétion exocrine, on a pu constater dans les familles de sujets atteints de la maladie cliniquement apparentes, des réponses positives qui incitent à penser que la mucoviscidose connaît fréquemment des formes latentes, infra-cliniques. L'aspect génétique de la maladie fibrokystique n'est pas le moindre intérêt suscité par l'affection.

C'est en 1936 que FANCONI et ses collaborateurs décrivirent en tant que maladie autonome chez l'enfant la fibrose kystique du pancréas, l'intérêt nouveau étant la coexistence de bronchiectasies et d'insuffisance pancréatique chez ces petits malades. Pourtant, il ne s'agissait encore que de diagnostics anatomiques, et il faut attendre encore deux années, et 1938 pour que ANDERSON publie une série de 49 autopsies et donne pour la première fois aux lésions trouvées le nom de maladie fibrokystique du pancréas. La même année 1938 voyait paraître deux autres séries de documents anatomopathologiques, celles de BLACKFAN et MAY, et de HARPER. Depuis, le diagnostic clinique de la maladie a été très fréquemment porté, avec d'ailleurs des appellations variables : fibrose kystique, stéatorrhée congénitale, mucoviscose puis mucoviscidose, maladie fibrokystique du pancréas, aucun de ces termes ne décrit de façon satisfaisante la maladie, selon PETERSON.

DI SANT'AGNESE et ses collaborateurs, à partir de 1953 apportent le facteur commun aux diverses manifestations de la maladie : le trouble initial dans la fibrose kystique étant une dysfonction des glandes exocrines, structures sécrétrices simples siégeant au niveau de la muqueuse trachéobronchique, du pancréas, du foie, de la peau, des glandes salivaires, etc... Le dénominateur commun dans la fibrose kystique est l'anormale composition des sécrétions exocrines, les expressions cliniques de la maladie étant liées directement à ces perturbations de la composition du mucus sécrété par ces glandes exocrines. Que les glandes à mucus de la muqueuse trachéobronchique sécrètent un mucus anormalement épais, qui ne peut être expulsé de façon satisfaisante, et une infection chronique endobronchique, une obstruction des conduits aériens, risquent de se produire, avec leurs

complications et séquelles : d'où une pneumopathie chronique, expression de loin la plus fréquente de la maladie, et responsable de 90 p.cent des décès dûs à la fibrose kystique.

Que la sécrétion pancréatique atteigne une viscosité anormale, et les canaux s'obstruent, avec atrophie du parenchyme des acini, et insuffisance pancréatique, d'importance variable. Parfois encore, c'est au niveau de la bile que la mucoviscidose se produit surtout, avec formation d'amas éosinophiles, calculs biliaires, et même parfois cirrhose biliaire et hypertension portale.

Habituellement sans traduction clinique, la sueur elle-même connaît régulièrement des perturbations de sa composition, ce qui a permis de mettre au point un test facile pour révéler les anomalies généralisées des glandes à mucus, des organes exocrines.

Dès 1953, DI SANT'AGNESE avait constaté :

- que la fibrose kystique du pancréas pouvait s'accompagner d'obstruction bronchique, avec atélectasie lobaire et emphysème,
- que dans ces états pathologiques, la sueur présentait des anomalies de sa composition électrolytique.

En même temps, on sut attribuer à la maladie fibro-kystique - encore considérée comme exclusivement pancréatique - l'iléus méconial (BREHANT 1953).

WEST, LEVIN et DI SANT'AGNESE, en 1954, étudiaient systématiquement la fonction pulmonaire des enfants atteints de maladie fibrokystique du pancréas, affection que THOMSEN étudiait, la même année, sur le plan radiologique. ELIACHAR toujours en 1954, faisait une mise au

point de l'affection. Les pédiatres français s'intéressèrent vivement à la maladie. HENNEQUET et JULIEN-MARIE montrèrent que des anomalies sudorales marquaient régulièrement la mucoviscose ou maladie fibrokystique du pancréas (1957) et étudièrent le test de la sueur par injection intra-dermique d'un parasymphaticomimétique de synthèse (1958).

SHWACHMAN et KULCZYCKI entreprirent une étude au long cours avec recherches rétrospectives chez des enfants ayant survécu à un iléus méconial. LUTIER en 1958 toujours, chercha à préciser la valeur diagnostique du test à la sueur, en particulier dans les formes dites incomplètes de mucoviscose. Récemment on s'est demandé comment cette affection congénitale se comportait sur le plan génétique (SMOLLER 1959), et PETERSON à l'aide du test à la sueur, a recherché les fibroses kystiques infra-cliniques chez l'adulte, en particulier en présence d'affections chroniques, pulmonaires, digestives, susceptibles de relever d'une anomalie de la sécrétion exocrine du pancréas et des glandes bronchiques. KOCH en 1959 pense que les mucoviscidoses de l'adulte sont héréditaires et qu'elles peuvent se manifester par un ulcère digestif. KNIGHTS et BRUSH, en 1959, proposent un test simplifié pour objectiver l'anomalie de la composition électrolytique de la sueur.

AMUNDSEN en 1959 fait de la fibrose kystique du pancréas une étude d'ensemble. DI SANT'AGNESE reprend la question en 1960 et tout récemment, ETIENNE-BERNARD montre les rapports étiopathogéniques entre certaines bronchites chroniques de l'adulte, et la mucoviscidose, tandis que ISRAËL et CHIMENES en 1961 posent la question d'un rapport entre mucoviscidose et diabète de l'adulte.

On voit que la question est d'actualité et

qu'elle suscite chaque jour plus d'intérêt. Au seuil de notre carrière médicale, que nous voulons au moins en partie consacrée à la pédiatrie, nous avons voulu, sur le conseil de nos Maîtres, nous familiariser avec ces données nouvelles, et c'est pourquoi nous avons entrepris le présent travail.

Celui-ci envisagera successivement les formes anatomocliniques, l'étiopathogénie, le diagnostic et le traitement des mucoviscidoses.

- II -

FORMES ANATOMOCLINIQUES

-:-

La première isolée en date, la fibrose kystique du pancréas peut donner lieu à des manifestations néonatales, et surtout à l'iléus méconial, puis, si l'iléus ne se produit pas, ou si l'enfant survit, à des phénomènes pathologiques de la série également digestive. Adoptant un ordre chronologique pour l'exposé des tableaux cliniques de la maladie fibrokystique - exposé tout arbitraire, puisque des symptômes aussi bien digestifs que respiratoires vont souvent coexister chez le même enfant, nous envisagerons donc successivement les expressions néonatales, infantiles, et adultes de l'exocrinopathie qui nous occupe.

° °

1 - Iléus méconial

Histologiquement, la maladie fibrokystique du pancréas présente un étranglement des acini, des canalicules et des canaux excréteurs par un tissu scléreux proliférant qui les refoule, les atrophie, les sténose par endroits, les dilate en d'autres. "Ces lésions ont pour conséquence - ou pour origine ? - une entrave considérable à la sécrétion externe de la glande" (BREHANT 1953) : au niveau des acini et des voies excrétrices touchées par le proces-

sus, les sécrétions sont si visqueuses, si riches en albumine, que leur écoulement ne peut plus se faire sans grosses difficultés, parfois même les sécrétions se solidifient contre les parois des canaux. Cette entrave à la fonction sécrétoire provoque un déficit en ferments pancréatiques, en particulier en trypsine, qui détermine des troubles graves de l'assimilation. Le tractus digestif n'offre plus au bol les sucs nécessaires à son attaque et à sa lubrification, le méconium s'épaissit, devient visqueux, ne peut plus être détaché de la paroi intestinale, ni par le péristaltisme, ni même parfois par le chirurgien appelé à intervenir.

Pour DI SANT'AGNESE, environ 10 p.cent des cas de maladie fibrokystique comportent une obstruction intestinale à la naissance. Le méconium, grisâtre, en amas, obstrue la lumière du grêle, souvent dans le voisinage de la valvule iléocaecale. Si l'on n'intervient pas, l'iléus méconial est mortel. Si l'enfant peut survivre, l'évolution ultérieure de la maladie fibrokystique est celle des cas qui n'ont pas débuté par un iléus néonatal. DI SANT'AGNESE pense que la pathogénie de l'iléus méconial doit aussi bien tenir compte d'une achylie pancréatique prénatale (FARBER) que de troubles de la sécrétion intestinale post-natale.

BREHANT, qui insiste sur le fait que ces iléus ne sauraient être détachés du contexte clinique de maladie fibrokystique généralisée, y compris respiratoire, montre que l'affection est congénitale, voire familiale, qu'elle frappe simultanément tous les épithéliums excréteurs ; pour certains auteurs, l'atteinte pancréatique est primitive, essentielle, et elle serait responsable des autres altérations épithéliales ; pour d'autres auteurs, il n'y a pas prépondérance des lésions

pancréatiques, la maladie fibrokystique frappant d'emblée tous ou la plupart des épithéliums dérivés de l'intestin primitif ce qui explique la concomitance des lésions digestives et broncho-alvéolaires.

Chez le nouveau-né, la manifestation clinique est celle d'une occlusion congénitale de la partie inférieure du grêle. Vomissements, distension abdominale, absence d'émission de méconium, la triade est aujourd'hui connue. Lorsque le méconium a atteint une consistance extrême de poix, de résine adhérant aux parois intestinales, et n'est expulsé ni par les lavements, ni par la prostigmine, l'intervention s'impose, avant que ne survienne la péritonite par méconium, secondaire à une perforation. Le pronostic post-opératoire n'est pas toujours favorable, l'enfant restant menacé par des complications relevant de l'insuffisance pancréatique, qui demeure, ou par des complications respiratoires. La maladie fibrokystique qui s'exprime ainsi dès la naissance représente habituellement une forme grave de l'anomalie exocrine, et des lésions congénitales irréversibles ne sont pas rares.

Le diagnostic est celui d'une occlusion néonatale, quelle qu'en soit l'étiologie. Il en va de même du traitement chirurgical, qui ne saurait être codifié, mais qui doit tenir compte des lésions trouvées.

2 - Fibrose kystique du pancréas

Elle donne une symptomatologie qui a été en date la première connue, et longtemps considérée comme unique. DI SANT'AGNESE considère la maladie comme susceptible de frapper également les deux sexes, d'atteindre avec prédilection la race blanche, rarement la race noire, jamais la race jaune. Sa fréquence

serait, pour la forme complète, homozygote de 1 pour 1.000 naissances vivantes, et sous sa forme hétérozygote, de 2 à 20 p.cent de la population. En vingt ans, cet auteur a observé 550 cas de fibrose kystique du pancréas dans un hôpital pour enfants, la plupart des cas étant survenus - ou ayant été reconnus - pendant les dix dernières années, 1950-1960. Outre l'iléus méconial, le syndrome pancréatique repose sur l'achylie. Une insuffisance pancréatique est observée dans 80 p.cent des cas, absence de trypsine pancréatique, de lipase, d'amylase, d'où troubles de la digestion et de l'absorption des aliments. Les graisses sont mal tolérées, par contre les protéines sont normalement utilisées, ce qui peut entraîner un bilan azoté positif si on élève la ration. L'abdomen est distendu, les selles, nombreuses, mousseuses, sont extrêmement fétides. Malgré un régime bien équilibré, la dénutrition survient, notion qui permet souvent d'orienter utilement le diagnostic. Il existe donc une forte perte fécale de vitamines liposolubles. On n'a cependant jamais noté de rachitisme chez les enfants atteints de la maladie fibrokystique du pancréas, fait qui n'a pas été expliqué à ce jour. Parfois on note une insuffisance vitaminique K, avec allongement du temps de prothrombine et du temps de saignement ; la plupart des enfants atteints présentent une carence vitaminique E, et une créatinurie qui cesse lorsqu'on enrichit le régime en vitamine E.

L'étude à l'aide de graisses marquées par l'iode radio-actif a montré que les malades atteints de fibrose kystique n'absorbent pas normalement les graisses neutres et les acides gras, ce qui incite à penser que l'insuffisance pancréatique ne représente pas le seul facteur responsable des troubles de l'absorption. On a isolé une mucoprotéine de structure chimique et de propriétés physicochimiques anor-

males dans le contenu duodénal de la plupart des malades, qu'il y ait ou non achylie pancréatique. Il est possible que cette même mucoprotéine anormale existe à d'autres niveaux du tractus intestinal.

A l'autopsie des enfants atteints de maladie fibrokystique du pancréas, on trouve souvent des foyers d'obstruction et de fibrose biliaires. Avec le temps, ces lésions s'étendent et risquent de donner lieu à un type particulier de cirrhose biliaire multilobulaire. Après des années de destruction et de régénérescence du parenchyme, l'architecture hépatique est perturbée, d'où hypertension portale, ascite, hypersplénisme, hémorragies gastro-intestinales. Mais étant donné le caractère focal des lésions, les épreuves fonctionnelles du foie restent souvent négatives, sans ictère, ou subictère au stade avancé de la maladie.

Une autre expression abdominale de la fibrose kystique du pancréas est le prolapsus rectal survenant fréquemment, en poussées, chez les nourrissons et les enfants atteints de la maladie fibrokystique. Ce symptôme reste de cause obscure, mais il disparaît avec un régime alimentaire approprié, et n'a jamais nécessité de correction chirurgicale. Il n'est pas rare de trouver dans le côlon, et surtout dans le quadrant droit inférieur des enfants atteints de fibrose kystique, des masses fécales, petites, dures, non douloureuses, qui expriment la présence de mucoides anormaux dans les sécrétions intestinales. La constipation les favorise, et doit être évitée. La chirurgie ne devient nécessaire que si ces fécalomes provoquent des symptômes.

Les enfants présentent fréquemment des douleurs abdominales, des crampes par météorisme, de la diarrhée, des douleurs musculaires en

cas de toux intense, un gros-foie douloureux. Parfois aussi les douleurs restent sans explication. Une pancréatite aiguë est possible. Enfin, ultérieurement, un diabète a pu apparaître. Nous allons y revenir.

SHWACHMAN et KULCZYCKI ont suivi pendant des années 105 enfants ayant présenté une maladie fibrokystique du pancréas, pendant 5 à 14 ans à partir du moment où le diagnostic a été porté. L'examen du tubage duodénal, plus récemment le test à la sueur, ont été pratiqués chez eux. Le seul traitement a été jusqu'en 1948 les sulfamides, la pénicilline et la streptomycine, au cours des poussées respiratoires, en aérosols ou en injections intra-musculaires, et aussi en cures prolongées prophylactiques. L'auréomycine, la terramycine, l'érythromycine et la chloromycétine ont été par la suite employées, enfin tout récemment la néomycine. Les malades ont été partagés en sept groupes, selon l'âge qu'ils avaient au moment du diagnostic. 10 malades avaient eu un iléus méconial, et la fibrose kystique du pancréas a été diagnostiquée pendant les premiers jours de la vie. Dans 21 cas, le diagnostic a été porté avant l'âge de six mois, dans 15 cas, entre six mois et un an ; dans 18 cas entre un et deux ans ; dans 32 cas, entre deux et huit ans ; dans neuf cas, entre huit et seize ans. Dans le groupe étudié, actuellement 41 malades ont plus de 10 ans ; 10 malades sur 105 sont morts en cours d'observation. 95 malades donnent l'évolution suivante :

47 sont améliorés,
27 sont stationnaires,
21 sont aggravés.

Deux évolutions sont à retenir :

les calcifications pancréatiques,
le diabète.

PETERSON signale un cas de pancréatite calcifiante chronique avec diabète, sans manifestations respiratoires. La calcification pancréatique se produit parfois chez les grands enfants, c'est-à-dire après une évolution assez prolongée de la maladie. Mais surtout la glande pancréatique subit une dégénérescence fibrograisseuse sans calcification. Cette dégénérescence graisseuse grave peut se produire en dehors de toute stéatorrhée et de dénutrition.

3 - Diabète

C'est une forme possible de l'évolution ultérieure de la maladie fibrokystique du pancréas. Dans un tout récent travail, ISRAEL et H. CHIMENES se sont demandés si la mucoviscidose ne jouait pas un rôle étiologique dans le diabète de l'adulte. Dans une première publication, ces auteurs ont indiqué la fréquence avec laquelle la mucoviscidose pouvait être affirmée, par le test de la sueur, chez les adultes diabétiques. Chez 12 d'entre eux, la mucoviscidose a pu ainsi être affirmée. La conclusion est que la mucoviscidose joue un rôle certain dans l'apparition du diabète chez l'adulte, et qu'elle constitue un élément du terrain propice à son éclosion. La proportion de 12 tests de la sueur positifs sur 20 cas de diabète est très élevée, et prouve une fois encore que l'exocrinopathie génétique diffuse est très répandue, mais plus encore dans la population diabétique. Par l'intermédiaire des lésions du pancréas exocrine que la mucoviscidose provoque, ce trouble est certainement responsable dans un ensemble d'influences, de l'évolution vers le diabète de l'atteinte pancréatique congénitale, même si elle doit demeurer longtemps silencieuse.

4 - Bronchites chroniques

C'est là un chapitre extrêmement important de la maladie fibrokystique, mais dont la connaissance n'est que relativement récente. La recherche systématique d'une participation bronchique même si elle n'a pas d'expression clinique nette, est pratiquement toujours positive. PETERSON a pratiqué le test de la sueur chez 262 sujets avec ou sans affections fibrokystiques. Alors que les sujets normaux et les sujets atteints d'affections non fibrokystiques ont eu un test négatif, ceux qui présentaient des bronchiectasies cylindriques ont donné une réponse très fortement positive, telle qu'on la trouve dans la maladie fibrokystique, dans 36 p. cent des cas. Dans les cas de bronchite chronique sans bronchiectasie, les réponses ont été normales. Dans les fibroses pulmonaires, le test a été très positif dans 4 cas, dont 3 avec bronchiectasies, le quatrième avec bronchite chronique sévère et lésions endobronchiques. Le test a été négatif dans le cas de tuberculose pulmonaire, coeur pulmonaire, ostéoarthrite, sauf s'il existait des bronchiectasies.

Des recherches analogues viennent d'être entreprises par ETIENNE BERNARD et ses collaborateurs. 31 cas de bronchite chronique ont donné 8 tests pathologiques ; 19 tuberculoses pulmonaires ont toutes donné une réponse négative, alors que les cancers et tumeurs bénignes bronchiques, la silicose, les pneumopathies virales, etc..., montraient l'absence de mucoviscidose. Les tests positifs ne se répartissent pas au hasard mais appartiennent tous au groupe des bronchites chroniques, dont 25,8 p. cent ont montré l'existence de l'anomalie exocrine. Si nous envisageons maintenant l'expression pulmonaire de la maladie fibrokystique du pancréas, nous voyons qu'une pneumopathie chronique survient tôt ou tard au cours

de l'évolution pratiquement chez tous les sujets atteints de maladie fibrokystique. L'atteinte est souvent sévère, progressive, et apparaît aussi bien quelques semaines, que quelques mois ou quelques années après la naissance. Le malade peut présenter une toux sèche, sans expectoration ; puis par la suite, secondairement à une infection respiratoire aiguë, souvent après une rougeole ou une coqueluche, apparaissent des signes d'obstruction bronchique généralisée et il s'instaure une infection secondaire. A ce moment la dyspnée est présente, parfois très intense. L'infection va souvent céder à l'antibiothérapie, mais il persiste cependant un certain degré d'obstruction bronchique. Le cycle se répète à chaque épisode infectieux respiratoire. Parfois, il prend une extrême gravité, et est responsable de la mort. Si les bronches ont subi des dégâts irréversibles, la pneumopathie continue son évolution et s'aggrave progressivement ; conduisant parfois à l'insuffisance respiratoire et à la mort par suite de diverses complications, en une moyenne de une à trois années. Si la paroi bronchique n'a pas subi de lésions permanentes, les antibiotiques à dose prophylactique seront efficaces et protégeront le malade contre ces accidents aigus, généralement les responsables des évolutions fatales.

Dans la plupart des cas de fibrose kystique, on isole de la culture des expectorations et du prélèvement rhinopharyngé un staphylocoque doré hémolytique. Cette surinfection est d'autant plus difficile à expliquer que le sujet atteint de maladie fibrokystique présente, aux autres niveaux de l'organisme, une résistance normale à l'infection. La recherche systématique fait apparaître une infection pratiquement constante des sinus de la face, avec pneumatisation progressive responsable, selon DI SANT'AGNESE, d'une partie des symptômes cliniques de la maladie chez le grand enfant

et chez l'adulte jeune.

La pneumopathie risque enfin de connaître des complications sévères et nombreuses :

une atélectasie lobaire avec collapsus d'un ou de plusieurs lobes se produit chez 5 à 10 p. cent des sujets atteints de maladie fibrokystique. La plupart de ce type de lésion apparaît au niveau du poumon droit, exceptionnellement à gauche. La fibrose kystique est l'une des principales causes des atélectasies lobaires acquises pendant la première année de la vie. Il est fréquent d'observer de petits abcès pulmonaires multiples, qui généralement obéissent bien à l'antibiothérapie. On a également pu attribuer à la mucoviscidose les morts subites en asphyxie, par obstruction brusque de la trachée par des sécrétions bronchiques épaisses en reflux, chez les enfants débiles ou hypotrophiques. L'apparition de pneumothorax spontané, avec emphysème médiastinal et sous-cutané, a été notée chez six malades de SANT'AGNESE. Dans cinq cas cet accident a été facilement jugulé, mais il est de sombre pronostic et indique une atteinte pulmonaire grave et évolutive. On peut en dire autant des hémoptysies, qui, comme l'emphysème, représentent des complications de la grande enfance. Le coeur pulmonaire chronique, avec signes radiocliniques d'augmentation de volume du coeur et de l'artère pulmonaire et surcharge congestive, peut apparaître après une longue évolution de la maladie. Des signes cliniques d'insuffisance cardiaque aiguë peuvent se produire au cours des crises d'obstruction bronchique par rechute de la pneumopathie ; si le malade survit, et obéit à l'antibiothérapie, le coeur reprend ses dimensions normales. Le traitement digitalique est inefficace. Faut-il enfin retenir les récents travaux de E. KOCH pour qui une mucoviscidose congénitale pourrait, chez l'adulte, jouer un rôle étio-

pathogénique dans l'apparition de la maladie ulcéreuse ? Lorsqu'on se souvient des observations qui montrent les rapports possibles entre pathologie pancréatique et ulcère duodénal, cette nouvelle responsabilité de l'exocrinopathie n'est pas impossible.

.. III ..

ETIOPATHOGENIE

-:-

Il est hors de doute que le tableau anatomoclinique de la maladie fibrokystique est directement conditionné par une anomalie de la composition de la sécrétion des glandes exocrines, la teneur électrolytique de la sueur, sécrétion la plus facile à étudier, étant augmentée chez 99 p.cent des malades atteints par la fibrose kystique. Malgré une fonction rénale et surrénale normale, ces sujets ne sont pas capables de conserver le chlorure de sodium sudoral sous l'effet d'un stress. Par temps chaud, la perte massive en chlorure de sodium par hypersudation entraîne un collapsus cardiovasculaire, parfois la mort, ce qui explique l'extrême thermosensibilité des malades atteints de fibrose kystique. Les taux électrolytiques sont anormalement élevés dans la salive, dans les larmes, alors que la teneur des électrolytes dans le sérum est normale entre les poussées, mais lorsque survient une poussée d'obstruction bronchique, à ses débuts surtout, les taux sériques en chlorure, sodium et potassium demeurent normaux, alors qu'apparaît une acidose respiratoire non compensée, avec pH sanguin bas, La compensation se fait par l'élimination de chlorures par voie rénale, ce qui prend un certain temps, ensuite de quoi le pH sanguin s'élève à des chiffres normaux alors que les chlorures demeurent abaissés. Le sodium et le

potassium sériques demeurent normaux. Soumis à une forte chaleur, le malade perd massivement ses électrolytes dans la sueur, les taux sériques électrolytiques tombent, à l'exception du potassium.

L'observation a montré que dans la maladie fibrokystique, il y a atteinte constante et généralisée des glandes à sécrétion non muqueuse, glandes sudoripares, parotides, glandes lacrymales, mais aussi glandes à sécrétion muqueuse, digestives en particulier. C'est donc bien d'un trouble généralisé des fonctions exocrines, dont il s'agit. Ce n'est donc pas une atteinte primitive du pancréas, fréquente, mais non nécessaire. La lésion initiale qui a provoqué la fibrose kystique n'est d'ailleurs pas connue, mais on admet aujourd'hui qu'il s'agit d'un caractère de transmission génétique, et vraisemblablement récessive. Selon cette hypothèse, les homozygotes doivent présenter la totalité ou la plupart des manifestations cliniques de la maladie. Il pourrait selon GOCHBERG s'agir d'un déficit héréditaire d'un quelconque enzyme ou co-enzyme, avec modification secondaire de la libération d'énergie, et anomalie sécrétoire des glandes exocrines. Chez 20 à 30 p.cent des parents proches d'un malade, enfants et adultes, on trouve un taux électrolytique sudoral anormalement élevé ; un petit nombre de ces sujets à test positif présente en outre une atteinte pulmonaire. Il n'est pas impossible que certains enfants chez qui on a porté le diagnostic d'asthme bronchique, certains adultes chez qui on a porté le diagnostic d'emphysème obstructif généralisé chronique, représenteraient des formes incomplètes de mucoviscidose. Certains auteurs ont calculé que dans l'ensemble d'une population, 2 à 20 p.cent des individus seraient porteurs d'un gène récessif de fibrose kystique, ou, mieux, de mucoviscidose.

Pour DI SANT'AGNESE, les électrolytes de la sueur des sujets homozygotes différencieraient de ceux des sujets hétérozygotes. Ces derniers sont en mesure de conserver les électrolytes sudoraux sous l'effet d'un stress, comme le font les sujets normaux, et peuvent ramener ces valeurs à des taux normaux. Les homozygotes eux ne peuvent conserver leur chlorure de sodium sudoral, et sont ainsi anormalement sensibilisés vis-à-vis des températures chaudes. On pourrait alors penser que le trouble fondamental responsable de la dysfonction généralisée des glandes endocrines pourrait exister à des degrés divers, ce qui expliquerait en même temps que la gravité et les expressions cliniques de la maladie diffèrent si largement d'un cas à l'autre.

Quant au trouble fondamental, on l'a recherché dans la mucoprotéine présente dans le contenu duodénal de la plupart des sujets atteints de fibrose kystique, mucoprotéine instable, facilement dénaturée et rendue insoluble. La structure chimique de cette mucoprotéine offre certaines particularités en particulier par sa teneur et sa distribution en acide sialique et en fucose. Qu'une anomalie de composition chimique de cet ordre intéresse toutes les mucoprotéines de l'organisme, et l'on comprend que ces modifications du milieu physicochimique puissent provoquer des précipitations de mucoprotéines au niveau du pancréas, du foie, donnant ainsi le signal d'une succession en chaîne de phénomènes cliniques.

Une autre anomalie de la fibrose kystique est l'hypersécrétion parotidienne chez les sujets atteints. C'est là une troisième perturbation des sécrétions exocrines, à ajouter aux deux autres anomalies, l'élévation de la teneur électrolytique de la sueur, de la salive et des larmes, et la structure anormale des sécrétions muqueuses.

.. IV ..

DIAGNOSTIC

—:—

On admet actuellement que quatre critères permettent le diagnostic de maladie fibrokystique :

- 1 - augmentation de la teneur en électrolytes de la sueur, ce qui est aujourd'hui facilement constaté par le test de la sueur ;
- 2 - absence d'enzymes pancréatiques dans les sécrétions duodénales obtenues par tubage ;
- 3 - atteinte pulmonaire chronique
- 4 - notion d'une atteinte familiale.

Naturellement, dans la plupart des cas ces quatre critères ne sont pas nécessairement présents, et ils peuvent s'associer différemment, un ou deux critères pouvant être absents et permettre un diagnostic positif, lequel exige toutefois la positivité de deux au moins de ces critères.

Le test à la sueur connaît diverses techniques, qui sont toutes simples et rapides. Sa réponse positive suffit généralement à emporter le diagnostic soupçonné par le tableau clinique. Le test ne dépend pas de la fonction pancréatique, et c'est pourquoi il est précieux, en donnant une réponse positive dans les mucos-

viscidoses ne concernant pas le pancréas. On admet qu'un taux supérieur à 60 mEq par litre de chlorure dans la sueur donne un diagnostic positif de fibrose kystique. Entre 50 et 60 mEq par litre, il s'agit très vraisemblablement de la maladie. Les valeurs de sodium dans la sueur sont du même ordre.

Pour confirmer la réponse du test de la sueur, on fera une détermination de l'activité trypsinique du suc duodénal obtenu par aspiration. En même temps on sera renseigné sur la fonction pancréatique. La recherche de l'activité trypsinique dans les selles risque de donner des résultats faussement positifs et faussement négatifs.

Une technique particulièrement pratique pour le test à la sueur est celle de HENNEQUET et JULIEN-MARIE, qui consiste à recueillir localement la sécrétion sudorale provoquée par l'injection intra-dermique d'une substance parasympathomimétique, le paratoluène sulfonate de triméthyl-furfuryl-ammonium. Le chlore est dosé dans la sueur ainsi obtenue par la méthode de SHALES, réactif mercurique et diphényl-carbazone comme indicateur. Le dosage ne peut être exécuté que si la quantité de sueur recueillie est supérieure à 100 mg. Les malades soumis à un régime normal, ne doivent cependant pas recevoir d'hormones corticosurrénales dans les semaines qui précèdent le test.

- V -

TRAITEMENT

-:-

On se trouve désarmé devant une anomalie congénitale aussi généralisée que celle qui se produit dans l'exocrinopathie qui nous occupe. Le traitement sera symptomatique, mais l'on cherchera surtout à éviter et à juguler l'infection surajoutée. Car c'est au niveau de la complication respiratoire surtout, dangereuse, nous l'avons vu, et responsable de la plupart des décès lorsque la phase néonatale a été surmontée, qu'il convient d'agir.

DI SANT'AGNESE indique dans les cas les plus sévères, qu'un traitement antibiotique intensif de huit à quinze jours de durée, lui a donné de bons résultats. Pénicilline intra-musculaire, un million d'unités par 24 heures, et parfois aussi streptomycine, 40 mg par kg de poids du corps ou un gramme par jour ; un antibiotique à large spectre d'action, tétracycline, chloramphénicol, érythromycine, ou novobiocine, est donné par voie buccale en 50 mg/kg de poids du corps par 24 heures chez l'enfant. Enfin, on donnera un mélange de pénicilline (200.000 unités) et de streptomycine (200 mg) par inhalation, quatre ou cinq fois par jour. Plus récemment, la néomycine, 250 mg et la polymixine, 10 mg ont été employées avec succès en inhalations quatre fois par jour. Le traitement est poursuivi aussi longtemps que les signes radio-

cliniques le commandent, en utilisant un antibiotique à large spectre d'action, et choisi selon l'antibiogramme.

La kanamycine par voie intra-musculaire a paru inefficace, la ristocétine, la vancomycine, seront réservées aux cas dans lesquels un staphylocoque sensible à elles aura été isolé et lorsque le malade s'est montré rebelle aux autres bactériostatiques, car ces deux nouveaux corps sont assez toxiques. La chirurgie pulmonaire est rarement indiquée, puisque l'affection est bilatérale et généralisée. Sur 1200 malades, au Babies Hospital de New-York et au Children's Medical Center de Boston, 16 ont été soumis à une lobectomie.

Les conséquences de l'insuffisance pancréatique, pratiquement constante, sont moins graves que celles de l'atteinte pulmonaire. Rien ne prouve que la dysfonction pancréatique retentit directement sur la localisation respiratoire. Les troubles de l'absorption et de la résorption intestinales seront combattus par un régime alimentaire abondant avec restriction modérée des graisses et adjonction d'extraits pancréatiques, et en été, de prises de sel. Les prescriptions diététiques sont à adapter à chaque cas individuel et varient largement parmi les malades présentant une achylie pancréatique. L'état nutritionnel dépend davantage de la sévérité de la pneumopathie que de l'état de la fonction pancréatique.

L'iléus méconial est à traiter chirurgicalement, de même que l'hypertension portale par cirrhose du foie. Les pertes salines massives par temps chaud peuvent nécessiter des mesures thérapeutiques urgentes : goutte-à-goutte intra-veineux de solution sodée chlorurée isotonique afin de reconstituer le volume extra-cellulaire de liquide et d'éviter

le collapsus cardiovasculaire.

Sur 550 enfants traités pour maladie fibrokystique, DI SANT'AGNESE a enregistré 300 évolutions fatales. Au total, 106 ont survécu au delà de 10 ans, le plus âgé ayant 24 ans. Sur ces 106 survies prolongées, 85 sont encore en vie. Plus de 90 p.cent des décès ont été dûs à une affection pulmonaire chronique évolutive.

Chez l'adulte jeune, du fait même que l'atteinte ne s'est pas opposée à la survie, et donc a dû être d'emblée minime, la situation semble moins grave. Pourtant les manifestations pulmonaires sont constantes, mais souvent très modérées voire même "virtuelles". Tous ces sujets présentent une insuffisance pancréatique, mais minime, et une alimentation à peu près normale est bien tolérée par eux. La digestion et l'absorption des aliments paraissent s'améliorer avec l'âge sans doute par suite de la diminution de l'appétit. La croissance, très retardée chez le nourrisson et le jeune enfant, se produit ensuite plus normalement, et à l'âge adulte la taille est normale ou subnormale. L'évolution sexuelle est également normale, parfois un peu retardée. Dans quelques cas les effets psychologiques d'une maladie chronique et d'une restriction de l'activité ont été les signes principaux de l'affection chez l'adolescent et l'adulte jeune.

- VI -

CONCLUSIONS

—:—

I - La maladie fibro-kystique a d'abord été connue exclusivement au niveau du pancréas, avec pour expression l'iléus méconial à la naissance, une insuffisance pancréatique chez les enfants ayant survécu, avec troubles digestifs, mauvaise assimilation en particulier des graisses, retard de croissance, complications possibles des sphères hépatiques et portes.

II - On avait remarqué cependant que la maladie fibro-kystique du pancréas donnait lieu à des manifestations respiratoires graves, à type d'obstruction bronchique et d'ectasies, avec surinfection, manifestations qui bientôt occupaient le devant de la scène, et étaient responsables de la plupart des décès.

III - On sait aujourd'hui que l'atteinte pancréatique n'est qu'une des localisations, non obligées, d'une exocrinopathie généralisée, d'une mucoviscidose, qui repose sur une anomalie de la sécrétion muqueuse ou non des glandes exocrines dans leur ensemble.

IV - Les perturbations de la teneur électrolytique des sécrétions exocrines, larmes,

salive, sueur, ont permis de mettre au point un "test de la sueur" autorisant un diagnostic simple et rapide, de probabilité de l'affection. Les autres critères sont l'absence d'enzymes pancréatiques dans la sécrétion duodénale obtenue par tubage, l'atteinte pulmonaire chronique, la notion d'une atteinte familiale par la maladie plus ou moins réalisée, parfois réduite à la positivité du test.

V - Le traitement d'une exocrinopathie congénitale n'est malheureusement pas possible ; mais un traitement symptomatique peut aider à améliorer le pronostic de la maladie : lutte contre les accidents respiratoires infectieux, lutte contre le déficit d'utilisation des aliments, par un régime abondant, lutte contre la perte sodique en particulier pendant les grosses chaleurs. Une survie d'environ 40 p.cen des enfants atteints est ainsi assurée, d'autant plus utile qu'à l'âge adulte, la mucoviscidose semble perdre de la gravité qui la caractérise pendant les premières années de la vie.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : JULIEN-MARIE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VII -

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- - -

A.M. AMUNDSEN

La fibrose kystique du pancréas
Tidsskr.Nordisk.Laegerfor. LXXIX
pages 1356-1361 - 1er déc.1959.

Et.BERNARD, L. ISRAEL, M. DEBRIS

Bronchites chroniques et mucoviscidose.
Le test de la sueur. Résultats des
tests effectués chez 70 malades atteints
d'affections broncho-pulmonaires.
Presse Méd. LXVIII -pages 1691-1692
22 oct.1960

J. BREHANT

La maladie polykystique du pancréas.
Aspects chirurgicaux (Iléus méconial).
Presse Méd. LXI pages 1627-1629
9 déc. 1953.

P.A. DI SANT'AGNESE

Bronchial obstruction with lobar atelectasis and emphysema in cystic fibrosis of pancreas
Pediatrics XII - pages 178-190 1953

P.A. DI SANT'AGNESE, R.C.DARLING, G.A.PERERA
E. SHEA

Abnormal electrolytic composition of sweat in cystic fibrosis of pancreas
Acta Paed.XLVI pages 51-58 janv.1957
Pediatrics XII pages 549-563 nov.1953

P.A. DI SANT'AGNESE, A.M. VIDAURRETA
Cystic fibrosis of the pancreas
Journ.Am.Med.Assoc. CLXII pages 2065-
2071 - 30 avril 1960

ELIACHAR
Maladie fibrokystique du pancréas
Semaine des Hôp. Paris n°28 page 1772
1954.

A. HENNEQUET, JULIEN-MARIE
Anomalies sudorales de la mucoviscose
ou maladie fibrokystique du pancréas
Semaine des Hôp. Paris n°86 22 sept.
1957.

A. HENNEQUET, P. DEBRIS, JULIEN-MARIE
Le test de la sueur par injection in-
tra-dermique d'un parasymphicomimé-
tique de synthèse.
Semaine des Hôp. Paris (Ann.Péd.)
XXXIV n°14 - page 3 - 1958

L. ISRAEL, H. CHIMENES, M. DEBRIS, H.P. KLOTZ
Incidence et rôle étiologique de la
mucoviscidose dans le diabète de l'adulte.
Note préliminaire.
Presse Méd. LXIX pages 176-177.
28 janv.1961

E.M. KNIGHTS jr, J.S. BRUSH, J. SCHROEDER
Simplified screening test for cystic
fibrosis of the pancreas.
Journ.Am.Med.Assoc. CLXIX pages 1279-
1280 21 mars 1959.

E. KOCH
Die erbliche Erwachsenen-Mucoviscido-
sis und ihre Beziehungen zur Ulkuskrank-
heit.
Deut.Med.Woch. LXXXIV pages 1773-1784
25 sept.1959

F. LUTIER

Valeur diagnostique du test à la sueur
dans les formes incomplètes de muco-
viscoses.

Presse Méd. LXVI pages 1992-1993
17 déc.1958.

E.M. PETERSON

Consideration of cystic fibrosis in
adults, with a study of sweat electro-
lyte values.

Journ.Am.Med.Assoc. CLXXI pages 1-6
1er sept.1959.

H. SHWACHMAN, L.L. KULCZYCKI

Long-term study of one hundred five
patients with cystic fibrosis : stu-
dies made over a five to fourteen
year period.

Am. Journ.Dis.Child. XCVI pages 6-15
juillet 1958.

M. SMOLLER, D.YI YUNG HSIA

Studies on the genetic mechanism of
cystic fibrosis of the pancreas

Am.Journ.Dis.Child.XCVIII pages 277-
292 sept.1959.

G. THOMSEN, J. VESTERDAL

Données radiologiques dans la fibrose
kystique congénitale pancréatique.

Acta Paed. XLIII pages 543-552
nov.1954.

J.R. WEST, S.M. LEVIN, P.A. DI SANT'AGNESE

Pulmonary function in cystic fibrosis
of pancreas.

Pediatrics XIII pages 155-164 1954.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction et Historique.....	15
II - Formes anatomocliniques.....	21
III - Etiopathogénie.....	32
IV - Diagnostic.....	35
V - Traitement.....	37
VI - Conclusions.....	40
VII - Renseignements bibliographiques.....	42

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

